

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
5 avril 2017***Date d'examen par la Commission : 22 mars 2017***crizotinib****XALKORI 200 mg, gélule**

Boîte de 60 gélules (CIP : 34009 267 625 6 8)

Flacon de 60 gélules (CIP : 34009 267 626 2 9)

XALKORI 250 mg, gélule

Boîte de 60 gélules (CIP : 34009 267 627 9 7)

Flacon de 60 gélules (CIP : 34009 267 628 5 8)

Laboratoire PFIZER

Code ATC	L01XE16 (Inhibiteurs de la tyrosine kinase)
Motif de l'examen	Extension d'indication
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	« XALKORI est indiqué en première ligne de traitement des patients adultes ayant un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positif et avancé. »

SMR	Important
ASMR	<p>Compte tenu de :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la démonstration d'un gain en survie sans progression - sans impact démontré sur la survie globale par rapport à une chimiothérapie à base de sels de platine, - la difficulté de transposer les résultats de l'étude pivot aux conditions réelles d'utilisation (schémas de traitement différents entre les deux groupes de traitement, en faveur de XALKORI), <p>la Commission considère que XALKORI apporte une ASMR mineure (ASMR IV) dans le traitement de première ligne du CPNPC ALK+ au stade avancé.</p>
ISP	XALKORI n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	XALKORI est un traitement de première ligne du CPNPC ALK+ avancé.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 23/10/2012 23 novembre 2015 (extension d'indication à évaluer) Rectificatif du 25 août 2016 (extension d'indication : cancer bronchique ROS1 positif)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament soumis à prescription hospitalière, réservées aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie Médicament nécessitant une surveillance pendant le traitement.
Classification ATC	2016 L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L01 Antinéoplasiques L01X Autres anti néoplasiques L01XE Inhibiteurs de protéines kinases L01XE16 crizotinib

02 CONTEXTE

Examen de la demande d'inscription des spécialités XALKORI (crizotinib) [200 mg et 250 mg, gélule], sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans une nouvelle indication : traitement première ligne du cancer bronchique (ALK)-positif au stade avancé.

XALKORI dispose également d'une indication en seconde ligne et plus de traitement du cancer bronchique (ALK)-positif qui a fait l'objet d'une évaluation par la CT en 2013 et dont les conclusions ont abouti à un SMR important et une ASMR III.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« - XALKORI est indiqué en première ligne de traitement des patients adultes ayant un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positif et avancé.

- XALKORI est indiqué dans le traitement des patients adultes ayant reçu au moins un traitement antérieur pour un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positif et avancé.

- XALKORI est indiqué dans le traitement des patients adultes ayant un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) ROS1 (Proto-Oncogene 1, Receptor Tyrosine Kinase)-positif et avancé. »

04 POSOLOGIE

« Le traitement par XALKORI doit être instauré et supervisé par un médecin expérimenté dans l'utilisation des médicaments anticancéreux.

Test ALK et ROS1

Une recherche du statut ALK ou ROS1 par une technique spécifique et validée est nécessaire pour sélectionner les patients à traiter par XALKORI (voir rubrique 5.1 du RCP).

La posologie recommandée de XALKORI est de 250 mg deux fois par jour (500 mg par jour) en continu.

En cas d'oubli d'une dose, le patient doit la prendre dès qu'il s'en aperçoit, sauf si la dose suivante doit être prise dans moins de 6 heures, auquel cas le patient ne doit pas prendre la dose oubliée. Le patient ne doit pas prendre une dose double pour compenser une dose oubliée. »

05 BESOIN MEDICAL

La prise en charge thérapeutique du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) diffère selon le stade du cancer. Aux stades précoces, le traitement de référence est la chirurgie. Cependant, les stades précoces ne représentent qu'environ 25 à 30%, de ces cancers dont une grande proportion est diagnostiquée à un stade avancé (25 à 30% au stade localement avancé et 40% au stade métastatique).

Aux stades avancés le traitement est médical, fondé principalement sur la chimiothérapie à base de sels de platine ou les thérapies ciblées notamment en cas de mutation d'EGFR, de réarrangement d'ALK ou de ROS ou bien en cas d'expression PD-L1.

Le crizotinib, inhibiteur de tyrosine kinase, est le premier médicament ciblant la mutation ALK + ayant une AMM dans le CBNPC. Cette mutation ALK+ est retrouvée chez 3,5% des patients atteints d'un cancer bronchique au stade avancé¹. Il n'y avait pas de traitement spécifique ciblant cette mutation. De ce fait, le besoin médical peut être considéré comme partiellement couvert par les chimiothérapies classiques.

¹ INCA 2014 - Plateformes hospitalières de génétique moléculaire des cancers : Faits marquants et synthèse d'activité 2013 (version électronique)

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

DCI	CPT* Identique oui/non	Labo- ratoire	Indications	Date avis CT	SMR	ASMR	Prise en charge Oui/Non
pemetrexed (ALIMTA) et ses génériques et ARMISARTE²	Non	Lilly	En association au cisplatine, dans le traitement de première ligne des patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde. En monothérapie dans le traitement en 2ème ligne des patients atteints de CBNPC, localement avancé ou métastatique, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde.	30/03/ 2005	Important	ASMR V en 1ère ou en 2ème ligne dans la prise en charge du CBNPC, non épidermoïde.	Oui
gemcitabine (GEMZAR)	Non	Lilly	En association avec le cisplatine : traitement en première ligne des patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique. Un traitement par gemcitabine en monothérapie peut être envisagé chez les patients âgés ou chez ceux ayant un indice de performance de 2.	NA*			Oui
docetaxel (TAXOTERE)	Non	Sanofi- Aventis	Taxotere en association au cisplatine est indiqué dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules non résécable, localement avancé ou métastatique, chez les patients n'ayant pas reçu de chimiothérapie antérieure dans cette indication.	21/07/ 2004	Important	En association au cisplatine dans le cancer du poumon localement avancé ou métastatique, TAXOTERE apporte une amélioration du service médical rendu mineure (niveau IV) par rapport à l'association vinorelbine -cisplatine.	Oui
NAVELBINE (vinorelbine)	Non		Cancer du poumon non à petites cellules	29/04/ 2009	Important	NAVELBINE capsule molle n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu dans la prise en charge habituelle du CBNPC	
Cisplatine (CISPLATYL) et ses génériques	Non	Sanofi- Aventis	Cancers bronchiques	NA*			Oui

* CPT : classe pharmacothérapeutique NA* : inscrit avant le décret de 1999 qui régit le SMR et l'ASMR CBNPC : cancer du poumon non à petites cellules

² dont le principe actif est le pemetrexed enregistré selon une procédure hybride (article 10.2.b de la directive 2001/83/EC). Cette spécialité n'a pas fait l'objet d'un avis de la CT.

06.2 Comparateurs non médicamenteux

Aucun

► Conclusion

Les comparateurs cités dans le tableau sont tous cliniquement pertinents.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

L'indication « traitement des patients atteints de CPNPC ALK positif et avancé » n'est actuellement prise en charge dans aucun pays européen.

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le dossier déposé comporte une étude pivot 1014 qui sera analysée dans ce document.

Par ailleurs le dossier cite les données :

- d'un abstract de l'essai IFCT 1302 réalisée chez des patients prétraités
- de l'étude 1001 de phase 1 ayant inclus une population hétérogène de patients (naïfs [n=22] et prétraités)
- de l'étude 1005 non comparative réalisée chez des patients prétraités,
- de l'étude pivot 1007 qui a concerné l'indication en 2^{ème} ligne et plus,

Compte-tenu du fait que ces données ne concernent pas l'indication de première ligne pour certaines ou ne sont pas de nature à apporter un meilleur niveau de preuve que l'étude pivot de phase 3, elles ne seront pas retenues.

08.1 Efficacité

Etude pivot 1014

Etude ouverte de phase III, randomisée, ayant comparé l'efficacité et la tolérance du crizotinib versus une chimiothérapie par sel de platine (cisplatine ou carboplatine) plus pemetrexed en première ligne de traitement, chez des patients ayant un CPNPC ALK+ et avancé.

Etude 1014 ³	
Type de l'étude	Etude de phase III, randomisée, ouverte, multicentrique comparant crizotinib versus une chimiothérapie standard de première ligne à base d'un sel de platine + pemetrexed.
Date et durée de l'étude	Période d'inclusion : 13 Janvier 2011 à Juillet 2013 Date de l'analyse : 30 Novembre 2013
Objectif de l'étude	Comparer l'efficacité et la tolérance de crizotinib versus la chimiothérapie standard (pemetrexed/cisplatine ou pemetrexed/carboplatine), en première ligne de traitement de patients ayant un cancer du poumon non à petites cellules ALK+ (CPNPC ALK+) et avancé
METHODE	
Principaux critères d'inclusion	•Femme ou Homme d'âge supérieur ou égal à 18 ans •Diagnostic prouvé histologiquement ou cytologiquement de carcinome non épidermoïde. •Présence d'une translocation ALK Le statut ALK était déterminé à l'aide du test FISH (Vysis ALK Break Apart FISH

³ First line crizotinib versus chemotherapy in ALK positive lung cancer Benjamin J. Solomon et al for the PROFILE 1014 Investigators. N Engl J Med 2014; 371(23):2167-77

	<p>développé par le laboratoire Abbott Molecular). Il s'agit d'une technique d'hybridation fluorescente in situ avec sondes de séparation. Le statut ALK+ est défini par une augmentation de la distance entre les sondes en 5' et en 3' ou la perte de la sonde en 5'.</p> <ul style="list-style-type: none"> •Tumeurs mesurables selon les critères RECIST version 1.1 •Indice de performance ECOG PS entre 0-2 •Absence de traitement systémique antérieur pour le stade avancé ou métastatique (à l'exception d'une chimiothérapie adjuvante administrée au cours des phases précoces (stades I-III) ou d'une association de chimiothérapie/radiothérapie pour une maladie localement avancé dans le cas où le traitement était effectué au moins 12 mois avant le diagnostic de la progression) •Absence d'anomalies au niveau des fonctions hépatiques, hématologiques et rénales •Les patients avec des métastases cérébrales étaient éligibles s'ils étaient traités et si leur état était neurologiquement stable ne nécessitant pas la prise de corticostéroïdes (par exemple de dexaméthasone) depuis au moins 2 semaines et s'ils ne recevaient pas de traitements contre-indiqués dans les critères d'exclusions. •Aucune intervention chirurgicale ne devait être effectuée au cours des 4 dernières semaines avant l'initiation du traitement. Aucune radiothérapie (à l'exception des palliatives) ou intervention chirurgicale mineure ne devait être effectuée au cours des 2 dernières semaines avant l'initiation du traitement. Toute radiothérapie palliative (≤ 10 fractions) devait être terminée au moins 48 heures avant l'initiation du traitement. Toute toxicité aiguë (\leq grade 1) devait être résolue (à l'exception de l'alopécie)
Principaux critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> •Patient traité dans le cadre d'un autre essai clinique ; •Patient ayant reçu une thérapie préalable ciblant ALK ; •Méningite carcinomateuse ou maladie leptoméningée ; •Compression de la moelle épinière ; •Infarctus du myocarde, angine instable ou sévère, pontage coronarien ou de l'artère périphérique ou accident cérébrovasculaire y compris accident ischémique transitoire survenu au cours des 3 derniers mois avant le début de l'étude ; •Insuffisance cardiaque congestive ; •Dysrythmies cardiaques persistantes de grade ≥ 2 selon la classification du National Cancer Institute (NCI CTCAE); une fibrillation auriculaire non contrôlée (quel que soit son grade), ou un intervalle QTc supérieur à 470 msec ; •Neuropathie périphérique de grade ≥ 1 (CTCAE) ; •Antécédent ou présence d'une fibrose interstitielle disséminée ou bilatérale de grade 3 ou 4 ou d'une maladie pulmonaire interstitielle ; •Traitement préalable par crizotinib ; •Grossesse ou allaitement ; •Utilisation de molécule ou consommation de substances connues comme inhibiteurs potentiels du cytochrome P450 (CYP)3A4, au cours des 7 derniers jours avant l'administration de la première dose de crizotinib ; •Utilisation de molécule connue comme inducteur potentiel du cytochrome P450 (CYP) 3A4 au cours des 12 derniers jours avant l'administration de la première dose de crizotinib ; •Utilisation concomitante de substrats du CYP3A4 ayant une marge thérapeutique étroite ; •Antécédent de cancer (autre que le CPNPC actuel) au cours des 3 dernières années ; •Infection VIH connue.
Produits étudiés	<p>Les patients recevaient l'un des deux traitements :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Crizotinib 250 mg deux fois par jour, per os en continu - Pemetrexed 500mg/m² en IV + Cisplatine 75mg/m² <p>Ou</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pemetrexed 500mg/m² en IV + Carboplatine à la dose nécessaire pour une AUC de 5 ou 6 mg/ml/min. <p>Le choix entre le cisplatine ou le carboplatine était effectué par l'investigateur. La durée d'un cycle de traitement était de 21 jours. Les patients pouvaient</p>

	<p>recevoir jusqu' à 6 cycles de chimiothérapie.</p> <p>Le traitement était administré jusqu'à progression de la maladie définie selon les critères RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) par un comité de revue indépendant de radiologues (CRIR), la survenue d'une toxicité, un arrêt volontaire ou le décès.</p> <p>Malgré la progression de la maladie (définie selon les critères RECIST), les patients randomisés dans le groupe crizotinib avaient la possibilité de poursuivre leur traitement tant que le bénéfice clinique était maintenu.</p> <p>Les patients randomisés dans le groupe chimiothérapie pouvaient être traités jusqu' à 6 cycles maximum. A l'issu du 6^{ème} cycle, ils restaient dans l'étude sans recevoir de traitement supplémentaire (par exemple maintenance) jusqu' à ce qu'une progression (définie selon les critères RECIST) soit identifiée par le comité de revue indépendant de radiologues (CRIR).</p> <p>Remarque:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Le protocole n'incluait pas la possibilité de recevoir un traitement d'entretien par pemetrexed, dans la mesure où au moment de la conception de l'étude 1014, la mise en place d'un traitement de maintenance n'était pas une pratique courante. <p>Au moment de la progression, les patients du groupe chimiothérapie pouvaient recevoir un traitement par crizotinib dans le cadre de la permutation.</p>
Critères d'efficacité	<p><u>Critère de jugement principal</u> : survie sans progression (SSP) définie par le temps entre la randomisation et les premiers signes objectifs de progression de la tumeur ou le décès quel qu'en soit la cause.</p> <p><u>Critères de jugement secondaires</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Survie globale. - Taux de réponse objective (Objective Response Rate, ORR) selon les critères d'évaluation de la réponse thérapeutique dans les tumeurs solides (RECIST) - Durée de réponse au traitement : temps entre la première preuve documentée de réponse partielle ou complète et la première documentation de progression de la maladie ou le décès (toutes causes), selon l'évènement survenant en premier. - Délai de réponse : temps entre la randomisation et la date d'obtention d'une réponse au traitement (partielle ou complète) - Taux de contrôle de la maladie : Proportion de patients ayant une réponse partielle ou complète ou une maladie stable à la semaine 12 de traitement. - Temps jusqu'à progression : Intervalle de temps entre la randomisation et la première documentation de progression. - Temps jusqu' à la détérioration rapportés par les patients : Le temps jusqu' à la détérioration est un critère composite qui inclut : <ul style="list-style-type: none"> - -la douleur dans la poitrine mesurée par le questionnaire de qualité de vie Lung Cancer QLQ-LC13 - -la dyspnée mesurée par le QLQ-LC13 - -la toux mesurée par le QLQ-LC13 <p>Le temps jusqu' à la détérioration était défini comme le temps entre la randomisation et la date à laquelle une détérioration d'au moins un des trois critères ci-dessus était observée. On parle de détérioration cliniquement significative, lorsque l'on observe une augmentation ≥ 10 points du score par rapport à l'inclusion.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Qualité de vie évaluée par : <ul style="list-style-type: none"> - Quality of Life Questionnaire - Cancer QLQ-C30 - Quality of Life Questionnaire - Lung Cancer QLQ-LC13 - EQ5D (VAS + Index)
Taille de l'échantillon	<p>La taille de l'échantillon a été estimée selon le critère primaire qui était l'augmentation de la SSP.</p> <p>Selon les données de la littérature, la SSP médiane observée après une première ligne de chimiothérapie était comprise entre 4,5 et 6,1 mois, chez des patients atteints d'un CPNPC. Dans l'étude IPASS, la médiane de la SSP était de 6,6 mois chez des patients atteints d'un CPNPC EGFR+ traités en première ligne par paclitaxel/carboplatine. Dans le cadre de cette étude, l'hypothèse de SSP des patients atteints d'un CPNPC non épidermoïde ALK+ était de 6 mois.</p> <p>La taille de l'échantillon de cette étude a été déterminée à partir de ces références et de l'hypothèse qu'une amélioration de 50% de la SSP (de 6 à 9 mois) dans le bras crizotinib serait cliniquement pertinente. L'évaluation de 229</p>

	<p>évènements « progression de la maladie » dans les 2 bras, par un test du log rang unilatéral avec un seuil de significativité de 0,025, était nécessaire pour détecter une différence, avec une puissance de 85%.</p> <p>Au vu de ces éléments, un échantillon de 334 patients (167 patients dans chaque groupe) était nécessaire.</p> <p>Le seuil de significativité du critère primaire et des critères secondaires était fixé à 0,0247 (test unilatéral).</p>
Méthode de randomisation	<p>Une randomisation a été réalisée afin d'assigner les patients dans un des 2 groupes crizotinib et chimiothérapie (pemetrexed/cisplatine ou pemetrexed/carboplatine), selon un ratio 1:1, stratifiée sur les paramètres suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - L'indice de performance ECOG PS (0-1, 2) - L'origine ethnique (asiatique ou non asiatique) - La présence ou l'absence de métastases cérébrales

Résultats :

Un total de 343 patients a été randomisé : 172 dans le groupe crizotinib et 171 dans le groupe chimiothérapie.

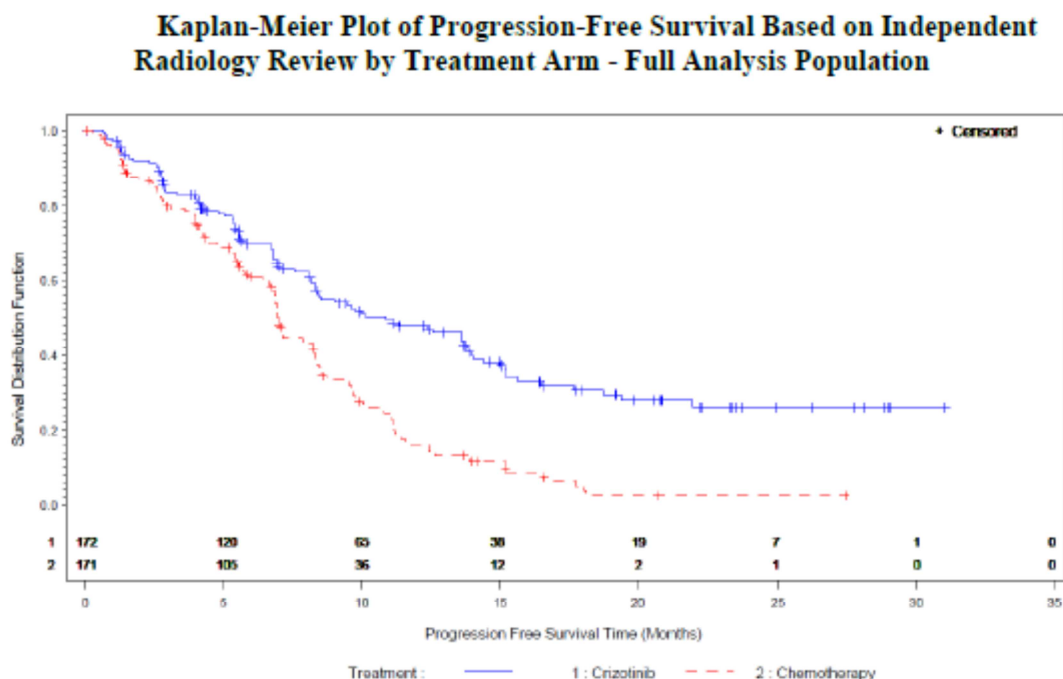
Les caractéristiques démographiques et pathologiques de la population globale de l'étude étaient les suivantes : 62% des patients étaient des femmes, l'âge médian était de 53 ans, 95% des patients présentaient un indice de performance ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) de 0 ou 1 à l'entrée dans l'étude, 51% des patients étaient blancs et 46% étaient asiatiques, 4% étaient des fumeurs actifs, 32% étaient d'anciens fumeurs et 64% n'avaient jamais fumé. En ce qui concerne les caractéristiques pathologiques de la population globale de l'étude, 98% des patients présentaient des métastases, 92% des tumeurs étaient classifiées histologiquement comme adénocarcinomes et 27% des patients présentaient des métastases cérébrales.

➤ Critère de jugement principal :

La durée médiane de traitement a été de 47,4 semaines dans le groupe crizotinib et de 18,0 semaines dans le groupe chimiothérapie.

La médiane de survie sans progression a été de de 10,9 mois dans le groupe crizotinib versus 7 mois dans le groupe chimiothérapie, soit un gain absolu de 3,9 mois en faveur de crizotinib (HR=0,454 ; IC 95% : [0,346-0,596] ; p <0,0001).

Figure 1 : courbes de survie sans progression dans la population ITT



➤ Critères secondaires de jugement

↳ Survie globale

A la date de l'analyse, aucune différence n'a été observée entre les deux groupes sur la survie globale : 44 patients (25,6%) du groupe crizotinib et 46 patients (26,9%) du groupe chimiothérapie étaient décédés (HR= 0,821 IC 95% [0,536-1,255]. La médiane de survie globale n'a été atteinte dans aucun des deux groupes.

Des analyses prévues au protocole ont été réalisées en prenant en compte la permutation (cross over) qui a concerné des patients du groupe chimiothérapie vers crizotinib ont également montré une absence de différence en survie globale entre les deux traitements :

- analyse en tenant compte des permutations – Wilcoxon -HR : 0,60 (IC à 95% [0,27 – 1,42])
- analyse en tenant compte des permutations – Log-Rank - HR : 0,67 (IC à 95% [0,28 – 1,48])

↳ Taux de réponse

Le taux de réponse objective a été de 74% dans le groupe crizotinib versus 45% dans le groupe chimiothérapie, $p < 0,0001$; il s'agissait principalement de réponse partielle. Le taux de réponse complète a été de 1,7 % dans le groupe crizotinib versus 1,2% dans le groupe chimiothérapie.

↳ Délai de réponse

Le délai médian de réponse au traitement a été de 6,1 semaines dans le groupe crizotinib et de 12,1 semaines dans le groupe chimiothérapie.

↳ Durée de réponse

La durée médiane de réponse estimée selon la méthode de Kaplan Meier a été de 49,0 semaines dans le groupe crizotinib versus 22,9 semaines dans le groupe chimiothérapie.

↳ Taux de contrôle de la maladie

A la semaine 12, la proportion de patients ayant une réponse au traitement (complète ou partielle) ou une stabilisation de la maladie a été de 78,5% dans le groupe crizotinib et de 68,4% dans le groupe chimiothérapie.

↳ Temps jusqu' à progression

Le temps jusqu' à progression a été 13,6 mois dans le groupe crizotinib et de 7,0 mois dans le groupe chimiothérapie.

A noter que 70% des patients du groupe chimiothérapie ont reçu un traitement ultérieur par crizotinib.

Chez les patients présentant des métastases cérébrales préalablement traitées à l'entrée dans l'étude, le temps médian jusqu'à progression des métastases intracrâniennes (Intracranial Time to Progression, IC-TTP) a été de 15,7 mois dans le groupe crizotinib (N = 39) et de 12,5 mois dans le groupe chimiothérapie (N = 40) (RR = 0,45 IC à 95% : [0,19, 1,07] ; valeur de p unilatérale = 0,0315). Chez les patients sans métastases cérébrales à l'entrée dans l'étude, l'IC-TTP médian n'a été atteint ni dans le groupe crizotinib (N = 132) ni dans le groupe chimiothérapie (N = 131) (RR = 0,69 IC à 95% : [0,33, 1,45]).

08.2 Qualité de vie

S'agissant d'une étude ouverte, les résultats de cette analyse ne permettent pas de retenir une conclusion fiable sur ce critère.

08.3 Tolérance/Effets indésirables

Les arrêts de traitement pour événements indésirables (EI) ont concerné 12,3% des patients du groupe crizotinib et 14,2% des patients du groupe chimiothérapie.

Les événements indésirables de grades 3-4 ont été notés chez 56,7% des patients du groupe de crizotinib et 51,5% patients du groupe chimiothérapie. Ceux signalés chez au moins 2% des patients dans chaque groupe de traitement et avec une fréquence double entre les groupes ont été (crizotinib versus chimiothérapie) : élévations des transaminases (14% et 2,4%), baisse de l'appétit (2,3% et 0,6%), diarrhée (2,3% et 0,6%), allongement du QT (2,3% et 0%), leucopénie (1,8% et 5,3%), hyponatrémie (0,6% et 2,4%), anémie (0% et 8,9%), thrombocytopénie (0% et 6,5%).

Les événements indésirables liés au traitement d'intérêt particulier :

- Elévation des transaminases :

Des élévations de transaminases de grades 3/4 ont été notées chez 11,7% patients du groupe crizotinib. Dans le groupe chimiothérapie, 2,4% des patients ont eu des élévations de transaminases de grade 3.

- Hépatotoxicité

Des hépatotoxicités ont été rapportées chez 1,2% des patients du groupe crizotinib (dont une de grade 3) et aucun patient du groupe chimiothérapie.

- Pneumopathie interstitielle

Des pneumopathies interstitielles ont été rapportées chez 1,2% des patients du groupe crizotinib (dont une de grade 3) et aucun patient du groupe chimiothérapie.

- Allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme

Des allongements de l'intervalle QT liés au traitement ont été rapportés pour 8 patients (4,7%) du bras crizotinib (dont deux de grades 3 et pour 2 patients (1,2%) du bras chimiothérapie. Aucun cas de grades 4 ou 5 n'a été rapporté.

- Bradycardie

Des bradycardies ont été rapportées chez 11,7% des patients du groupe crizotinib (dont une de grade 3) et aucun patient du groupe chimiothérapie.

- Trouble de la vision

Des troubles de la vision ont été reportés chez 70,2% du groupe crizotinib et 4,1% des patients du groupe chimiothérapie. Aucun EI de grades ≥ 3 n'a été reporté. Les troubles de la vision pouvaient être : diplopie, halo, photophobie, photopsie, vision floue, baisse de l'acuité visuelle, brillance visuelle, détérioration de la vision, persistance visuelle, corps flottants du vitré.

Autre donnée :

Suite à la survenue de cas d'insuffisances cardiaques graves chez des patients sous traitement par crizotinib pour CBNPC ALK+, une nouvelle mise en garde a été rajoutée au RCP et une lettre aux prescripteurs a été publiée (octobre 2015).

Sur l'ensemble des études cliniques menées chez des patients atteints d'un CBNPC ALK+ (n=1722), une insuffisance cardiaque, tous grades confondus, est survenue chez 19 (1,1%) patients traités par crizotinib, de grades 3 ou 4 chez 8 (0,5%) patients et un décès a été rapporté chez 3 (0,2%) patients.

Depuis sa commercialisation, il a été estimé au 25 février 2015, que plus de 147 000 patients avaient reçu du crizotinib. Une insuffisance cardiaque a été signalée chez 40 (0,27%) patients. La majorité des cas est survenue lors du premier mois de traitement. Un décès a été rapporté chez 15 de ces 40 patients. Dans sept cas, les symptômes d'insuffisance cardiaque ont disparu après l'arrêt du traitement par crizotinib, et pour trois d'entre eux, les symptômes sont réapparus suite à la réintroduction du crizotinib. Pour trois de ces sept cas, aucun trouble cardiaque associé (antécédents médicaux, comorbidités, et traitements concomitants) n'avait été identifié.

08.4 Résumé & discussion

L'extension d'AMM du crizotinib (XALKORI) dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules (CPNPC) ALK positif est fondée sur une étude pivot (étude 1014) de phase III ouverte randomisée, ayant comparé l'efficacité et la tolérance du crizotinib versus une chimiothérapie par sel de platine (cisplatine ou carboplatine) plus pemetrexed en première ligne de traitement, chez des patients ayant un CPNPC ALK+ et avancé.

Un total de 343 patients a été randomisé : 172 dans le groupe crizotinib et 171 dans le groupe chimiothérapie. L'âge médian des patients était de 53 ans et la majorité (95%) avaient un bon état général ou un état général conservé (indice ECOG 0 ou 1). Environ un quart des patients (27%) avaient des métastases cérébrales.

La durée médiane de traitement a été de 47,4 semaines dans le groupe crizotinib et de 18,0 semaines dans le groupe chimiothérapie.

La médiane de survie sans progression (critère de jugement principal) a été de 10,9 mois dans le groupe crizotinib versus 7 mois dans le groupe chimiothérapie, soit un gain absolu de 3,9 mois en faveur de crizotinib (HR=0,454 ; IC 95% : [0,346-0,596]; p <0,0001).

A la date de l'analyse, aucune différence n'a été observée entre les deux groupes sur la survie globale : 44 patients (25,6%) du groupe crizotinib et 46 patients (26,9%) du groupe chimiothérapie étaient décédés (HR= 0,821 IC 95% [0,536-1,255]. La médiane de survie globale n'a été atteinte dans aucun des deux groupes. Des analyses prévues au protocole ont été réalisées en prenant en compte la permutation des patients du groupe chimiothérapie vers crizotinib (70%) ; elles ont également montré une absence de différence en survie globale entre les deux traitements

Le taux de réponse objective a été de 74% dans le groupe crizotinib versus 45% dans le groupe chimiothérapie, p <0,0001 ; il s'agissait principalement de réponse partielle. Le taux de réponse complète a été de 1,7 % dans le groupe crizotinib versus 1,2% dans le groupe chimiothérapie.

Le délai médian de réponse au traitement a été de 6,1 semaines dans le groupe crizotinib et de 12,1 semaines dans le groupe chimiothérapie.

La durée médiane de réponse estimée selon la méthode de Kaplan Meier a été de 49,0 semaines dans le groupe crizotinib versus 22,9 semaines dans le groupe chimiothérapie.

La Commission souligne que les schémas de traitement entre les deux groupes ont été différents : traitement jusqu'à progression dans le groupe XALKORI et un maximum de 6 cycles dans le groupe chimiothérapie correspondant à des durées médiane de traitement respectivement de 47,4 semaines versus 18,0 semaines. Par conséquent, on ne dispose pas de donnée sur l'effet du XALKORI par rapport à un traitement d'induction par chimiothérapie suivi d'un traitement d'entretien par pemetrexed (AMM du pemetrexed pour cette indication datant du 2 juillet 2009).

Les principaux événements indésirables de grades 3 ou 4 plus fréquents dans le groupe crizotinib que dans le groupe chimiothérapie ont été : élévation des transaminases (14% versus 2,4%), diarrhée (2,3% versus 0,6%) allongement du QT (2,3% et 0%). A l'inverse la leucopénie (1,8% et 5,3%), l'hyponatrémie (0,6% et 2,4%), l'anémie (0% et 8,9%), thrombocytopenie (0% et 6,5%) ont été plus fréquents dans le groupe chimiothérapie.

08.5 Programme d'études

Dans le cadre du Plan de Gestion de Risque (PGR), le laboratoire signale la mise en place d'une étude dont l'objectif est d'évaluer l'effet de crizotinib sur l'intervalle QT, des patients non précédemment traités atteints d'un CPNPC ALK+.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La prise en charge thérapeutique du CPNPC diffère selon le stade du cancer. Le traitement de référence pour les stades précoces du cancer bronchique non à petites cellules est la chirurgie. Cependant, une grande proportion de patients est diagnostiquée à un stade avancé de la maladie (environ 25 à 30% au stade localement avancé et 40% au stade métastatique) et les stades précoces ne représentent qu'environ 25 à 30%.

La prise en charge de ces cancers repose sur un traitement systémique. La stratégie thérapeutique est orientée selon la présence ou non d'altération génétique. D'autres critères interviennent également dans la décision thérapeutique : l'histologie de la tumeur, le score de performance du patient et ses comorbidités.

Les réarrangements du gène ALK sont de découverte récente et exclusive des autres mutations oncogéniques retrouvées dans le CPNPC (en particulier les mutations de l'EGFR, mutations de KRAS, réarrangements ROS).

Des chimiothérapies cytotoxiques comme le cisplatine ou carboplatine en association à pemetrexed/vinorelbine/gemcitabine/docetaxel ou paclitaxel sont actuellement disponibles en première ligne de traitement du CPNPC. Cependant ces thérapies n'ont pas d'action spécifique sur les réarrangements ALK.

Au vu d'une démonstration d'un gain en survie sans progression sans impact démontré sur la survie globale par rapport à un traitement d'induction par une chimiothérapie à base de sels de platine, XALKORI est un traitement de première ligne du CPNPC ALK+ et avancé. En l'absence de donnée, sa place par rapport à un traitement d'induction par chimiothérapie suivi d'un traitement d'entretien par pemetrexed n'est pas connue.

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

010.1 Service Médical Rendu

- ▶ Le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) est une affection grave qui engage le pronostic vital ;
- ▶ Il s'agit d'un traitement spécifique du CBNPC avec réarrangement ALK à visée curative ;
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables est important ;
- ▶ Il existe une alternative médicamenteuse représentée par la chimiothérapie classique sans ciblage du réarrangement ALK ;
- ▶ Il s'agit d'un traitement de première intention.

▶ Intérêt de santé publique :

Compte tenu :

- de la gravité de la pathologie et sa faible incidence,
 - du besoin médical qui est considéré comme partiellement couvert,
 - de l'absence d'impact démontré sur la mortalité et sur la qualité de vie par rapport à la chimiothérapie,
 - d'un impact sur l'organisation du système de soins (hospitalisations évitées, transfert de prise en charge en consultations), qui n'est pas documenté, au même titre que les chimiothérapies orales,
- XALKORI n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par XALKORI est important dans l'extension d'indication « en première ligne de traitement des patients adultes ayant un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positif et avancé ».

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu de :

- la démonstration d'un gain en survie sans progression
- sans impact démontré sur la survie globale par rapport à une chimiothérapie à base de sels de platine,
- la difficulté de transposer les résultats de l'étude pivot aux conditions réelles d'utilisation (schémas de traitement différents entre les deux groupes de traitement, en faveur de XALKORI),

la Commission considère que XALKORI apporte une ASMR mineure (ASMR IV) dans le traitement de première ligne du CPNPC ALK+ au stade avancé.

010.3 Population cible

La population cible de XALKORI est représentée par les patients atteints d'un CPNPC ALK+ localement avancé ou métastatique et non prétraités (première ligne). Faute de disponibilité de données de prévalence, cette estimation sera faite sur la base de l'incidence.

En France, le cancer du poumon représente 39 495 nouveaux cas par an selon les données de l'INCA 2014⁴.

⁴ ESMO 2014 - M. Reck et al - Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC) : ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up - Annals of Oncology 2014

Le cancer bronchique non à petites cellules représente 85% des cancers du poumon, soit 33 571 cas par an.

On estime à :

- 68%, la part des patients diagnostiqués d'emblée aux stades IIIB et IV non opérables, soit 22 828 patients
- 32%, la part des patients diagnostiqués aux stades localisés (stade I-IIIa) et éligibles à une prise en charge initiale. Parmi ces patients, 40% vont évoluer vers un stade avancé ou métastatique soit 4 297 patients.

Ainsi, chaque année en France environ 27 125 nouveaux patients présentent un CPNPC de stade IIIB/IV.

Le sous type des CPNPC non épidermoïdes est estimé à 65%, soit 17 631 patients.

Le taux de translocation ALK chez ces patients est de 3,5%⁵, soit environ 620 patients.

La population cible incidente de XALKORI en première ligne de traitement du CPNPC non épidermoïde ALK positif avancé est estimée à 620 patients par an.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements :

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et/ou sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « en première ligne de traitement des patients adultes ayant un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positif et avancé » et à la posologie de l'AMM.

► Taux de remboursement proposé : 100%

⁵ INCA 2014 - Plateformes hospitalières de génétique moléculaire des cancers : Faits marquants et synthèse d'activité 2013 (version électronique)

➤ **Critères RECIST 1.1**

Type de réponse	Evaluation des lésions cibles
Réponse complète	Disparition de toutes les lésions cibles non ganglionnaires. De plus, le petit axe de tous les ganglions lymphatiques pathologiques définis comme lésions cibles devait être <10 mm
Réponse partielle	Diminution d'au moins 30% du SOD de toutes les lésions cibles par rapport au SOD à l'initiation.
Progression de la maladie	Augmentation d'au moins 20% et d'au moins 5mm ² en valeur absolue de la SOD de toutes les lésions cibles mesurées, par rapport à la SOD de toutes les lésions cibles la plus faible rapportés à ou après l'initiation.
Maladie stable	Pas de réduction ou d'augmentation suffisante de la SOD de toutes les lésions cibles pour qualifier respectivement de réponse ou de progression.
Inconnu	Pas de progression documentée et une ou plusieurs lésions n'ont pas été évalués ou évalués en utilisant une méthode différente.